

⑫ 公表特許公報 (A)

平4-504969

⑬ 公表 平成4年(1992)9月3日

⑭ Int. Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号	審査請求未請求 予備審査請求有	部門(区分) 1 (2)
A 61 L 15/60	L AJ	6770-4 J		
C 08 L 1/26	L AS	6770-4 J		
5/08	L AX	6770-4 J 7603-4 C	A 61 F 13/18	307 A

(全 9 頁)

⑭ 発明の名称 生物分解可能な超吸収性スポンジ

⑮ 特 願 平2-505069

⑯ 翻訳文提出日 平3(1991)9月9日

⑰ 出 願 平2(1990)3月8日

⑭ 国際出願 PCT/US90/01275

⑮ 国際公開番号 WO90/10426

⑯ 国際公開日 平2(1990)9月20日

優先権主張 ⑭ 1989年3月9日 ⑮ 米国(US)⑯ 320,944

⑭ 発明者 ワラック, ドナルド エフ. エ アメリカ合衆国 03049 ニューハンブシャー, ホリス, ダウロード 94
イチ.

⑮ 出願人 マイクロ ベシキュラ システ アメリカ合衆国 03063 ニューハンブシャー, ナシュア, コトンムズ, インコーポレイテッド ロード 22, スイート 230

⑯ 代理人 弁理士 倉内 基弘 外1名

⑭ 指定国 A T(広域特許), A U, B B, B E(広域特許), B G, B R, C A, C H(広域特許), D E(広域特許), D K(広域特許), E S(広域特許), F I, F R(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特許), M C, M G, M W, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E(広域特許), S U

請求の範囲

1. 水和させた場合に合成スポンジとして作用する組成物であって、下記の非水和混合物を含み：

実質的に親水性領域を伴うカルボン酸；及び

枝分かれした複合炭水化物；

それにより、前記の組成物が、水和溶液の存在下で、同時に、水和し且つ架橋し得る、組成物。

2. 分離した架橋剤を、更に、含む、請求項1に記載の組成物。

3. 前記のカルボン酸が脂肪酸を含む、請求項1に記載の組成物。

4. 前記の脂肪酸を、ラクリン酸、バルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、安息香酸、及びそれらの混合物からなる群から選ぶ、請求項3に記載の組成物。

5. 前記のカルボン酸が機能性脂肪酸を含む、請求項1に記載の組成物。

6. 前記の機能性脂肪酸を、ウンデシレン酸、アラキドン酸、プロスタグランジン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、並びに、それらの誘導体、化学アナログ及び先駆物質からなる群から選ぶ、請求項5に記載の組成物。

7. 前記の枝分かれした複合炭水化物を、カルボキシメチルセルロース、キトサン、並びに、それらの誘導体及び化学アナログからなる群から選ぶ、請求項1に記載の組成物。

8. 輪状炭水化物を、更に、含む、請求項1に記載の組成物。

9. 前記の架橋剤が、多価金属イオンを含む金属有機架橋剤である、請求項2に記載の組成物。

10. 前記の多価金属イオンを、アルミニウムイオン、クロムイオン、及びその他の原子価が2より大きい金属イオンからなる群から選ぶ、請求項9に記載の組成物。

11. 前記の金属有機架橋剤が前記のカルボン酸及び前記の架橋剤の両方を含む、請求項9に記載の組成物。

12. 前記の架橋剤が少なくとも3の有効な原子価を持つ有機架橋剤である、請求項2に記載の組成物。

13. 前記の脂肪酸を、ラクリン酸、バルミチン酸、オレイン酸、安息香酸、及びステアリン酸からなる群から選び、前記の枝分かれした複合炭水化物を、カルボキシメチルセルロース、キトサン、及びそれらの混合物からなる群から選び、前記の架橋剤を、酢酸アルミニウム、ホウ酸アルミニウム、安息香酸に基づくアルミニウム金属有機複合体、バルミチン酸に基づくアルミニウム金属有機複合体、及びそれらの混合物からなる群から選ぶ、請求項2に記載の組成物。

14. 生物分解可能な合成スポンジを用いる水性又は塩溶液を吸収する方法であって、下記のステップ：

前記の合成スポンジ組成物を、実質的に、無水形態で与え、前記の合成スポンジ組成物は、実質的に、親水性領域を有するカルボン酸及び枝分かれした複合炭水化物

特表平4-504969(2)

を含み：

前記の溶液を接触させて前記の合成スponジ組成物に吸収させ：

それにより、前記の合成スponジ組成物が水和して前記の溶液を吸収し且つ、実質的に、同時にゲルへと架橋する

ことを含む方法。

15. 前記の組成物が、更に、分離した架橋剤を含む、請求項14に記載の組成物。

16. 前記のカルボン酸が脂肪酸を含む、請求項14に記載の組成物。

17. 前記の脂肪酸を、ラウリン酸、パルミチン酸、安息香酸、及びステアリン酸、並びに、それらの混合物からなる群から選ぶ、請求項16に記載の組成物。

18. 前記の枝分かれした複合炭水化物を、カルボキシメチセルロース、キトサン、並びに、それらの誘導体及び化学アナログからなる群から選ぶ、請求項14に記載の組成物。

19. 前記の組成物が、更に、線状炭水化物を含む、請求項14に記載の組成物。

20. 前記の架橋剤を、アルミニウムイオン、クロムイオン、及びその他の原子価が少なくとも3である金属イオンを含む金属有機複合体からなる群から選ぶ、請求項15に記載の組成物。

21. 前記のカルボン酸及び前記の架橋剤が同じ分子を

28. 前記の組成物が、更に、線状炭水化物である、請求項22に記載の方法。

29. 前記の架橋剤を、アルミニウムイオン、クロムイオン、及びその他の原子価が少なくとも3である金属イオンを含む金属有機複合体からなる群から選ぶ、請求項23に記載の方法。

30. 前記の捕捉が前記の捕捉された粒子の通過に対するバリヤーとして作用する、請求項22に記載の方法。

31. 前記の捕捉された粒子が長期にわたって前記のゲルから放出され、それにより、前記のゲルが持続的放出ビヒクルとして作用する、請求項22に記載の方法。

32. 前記のカルボン酸及び前記の架橋剤が同じ分子を含む、請求項23に記載の方法。

含む、請求項15に記載の組成物。

22. 粒子をゲル内に捕捉する方法であって、下記のステップ：

合成スponジ組成物を実質的に無水形態で与え、前記の合成スponジ組成物は実質的に疎水性領域を有するカルボン酸及び枝分かれした複合炭水化物を含み：

前記の粒子を含む溶液と接触させて前記の合成スponジ組成物で捕捉し：

それにより、前記のゲルを、前記の合成スponジ組成物の水和及び架橋の組み合わせにより形成し、それにより、粒子を捕捉することを含む方法。

23. 前記の組成物が、更に、分離した架橋剤を含む、請求項22に記載の方法。

24. 前記のカルボン酸が脂肪酸を含む、請求項22に記載の方法。

25. 前記の捕捉すべき粒子を、細胞、細菌、及び巨大分子からなる群から選ぶ、請求項22に記載の方法。

26. 前記の脂肪酸を、ラウリン酸、パルミチン酸、安息香酸、及びステアリン酸、並びに、それらの混合物からなる群から選ぶ、請求項22に記載の方法。

27. 前記の枝分かれした複合炭水化物を、カルボキシメチセルロース、キトサン、並びに、それらの誘導体及び化学アナログからなる群から選ぶ、請求項22に記載の方法。

明細書

生物分解可能な超吸収性スponジ

明細の分野

本発明は、超吸収性スponジとして作用する生物分解性ゲルに関する。特に、この発明のゲルは、現在用いられているポリアクリレート超吸収材を上回る液体及び塩溶液の吸収を有し、他方、完全な生物分解性の利点を有する。

生物分解性は、この数年で、社会において必須となった。製品が使い捨てになる程、これらの使い捨て製品に関する廃棄物の問題があります重要になってきた。この一例は、使い捨ておむつの分野である。数年前まで、使い捨ておむつは、便利であるにもかかわらず、吸収される液体の量が限られていたため、広く受け入れられてはいなかった。この限界により、このおむつは臨時用となっていた。それらは、濡れ及びその結果のおむつ皮疹の問題の故に、殆どの人々にとって、日々用いるには、適してはいなかった。これらの問題を解決するために、おむつ製造業者は、先ず、非常に厚いおむつを用いたが、それは、セルロース等の繊維を多量におむつ内に入れて、液体、主として塩溶液及び尿の吸収材として作用させた。これらのかさ張ったおむつは、それらが保持することの出来る液体の量の限界を、依然として有したが、他

特表平4-504969(3)

方、このかさは、それらを、幼児が身につけるには快速でないものにした。

この使い捨ておむつの分野での最初の主な改良は、液体捕捉としてのいわゆる“超吸収材”的付加であった。これらの超吸収材は、主として、おむつの中にゆるい形態で取り付けた又はセルロース繊維間に捕捉されたポリアクリレート粒子である。これらのポリアクリレート粒子は、膨張し、個々の擬似スponジとして作用することにより多量の水を吸収する。これらの超吸収材により吸収され得る塩溶液及び尿の量がセルロース又は他の天然繊維よりも非常に多いので、非常に薄いおむつが使用可能であったが、それは、幼児への問題を最小にし、特別上等のおむつを使い捨てにさせた。ポリアクリレートゲルビーズは、相互に自由に動き、相互間に広い空間を作る。しかしながら、一度十分に水和すると、これらのポリアクリレート超吸収材は、凝集し、ごつごつしたおむつとなり、幼児にとって不快な傾向がある。

このおむつにおける利用に加えて、この超吸収材は他の利用を有する。液体の吸収のために利用される他の多くの品目は、超吸収材の利用のための肥沃な土地である。しかしながら、ポリアクリレート超吸収材は、一つの主要な不便さを有する：それは、生物分解性ではないのである。これは、このおむつ及びこれらの超吸収材を用いるすべての他の製品が何十年も分解されないことを意味する。実際、それらが分解されるには数百年を要

する。このことは、上述の廃棄物の問題を導く。ポリアクリレートの他の不便さは、それらが、尿及び殆どの液体が約0.15N塩溶液であるのに、0%塩溶液を最大限に吸収するということである。

本発明の材料のような、液体を吸収し、生物分解性である材料は、他の可能な利用をも有する。ヘモグロビン等の巨大分子及び赤血球等の細胞を含む粒子を捕捉することは、女性用ナプキン及び類似製品にとって特に重要なである。超吸収材は、必要な液体吸収性を有するにもかかわらず、大きな粒子を捕捉出来ないために、この分野において大きな影響を持たなかった。

液体及び／又は粒子を捕捉する生物分解可能な材料の他の可能な利用は、持続的放出ヒビクルとしての利用である。例えば、送達すべき分子は、スponジ自体の構成物質の一部であって良い。現在、持続的放出ヒビクル（例えば、マイクロカプセル、リボソーム及び関連したカプセル型製品）として試験している殆どの物質は、実質的に、製造にコストと時間がかかる。製品を本来の場所で（*in situ*）作り、与えられた領域にそれを適用し、次いで、それを、捕捉した物質を放出するための通常の条件下で分解させる能力が、多くの問題を解決するであろう。

液体及び粒子を捕捉するゲルの更なる利用は、生物学的保護バリアーとしての利用である。例えば、細菌をそれが水和しているときに捕捉する、又は一度形成され

ばそれらの通過を阻止するゲルは、傷を細菌から守るが、一方で、傷への空気流及び／又は液体の自由な流れは許す傷の手当用品として用い得る。一つの更なる利用は、大腸菌型細菌が尿中の尿素（pHを変化させておむつ皮疹を誘発する）をアンモニアに分解することが出来るおむつにおける利用である。

従って、この発明の目的は、水及び塩溶液の高い吸収性を有する生物分解可能な材料を提供することである。

この発明の他の目的は、医薬又は他の分子のための生物分解可能なキャリアー又は持続的放出送達システムを提供することである。

この発明の更なる目的は、赤血球等の粒子及びヘモグロビン等の蛋白質分子を捕捉するための材料及び方法を提供することである。

この発明の、尚、更なる目的は、細菌又は巨大分子の通過を阻止する保護バリアー（例えば、傷用バンドとしての利用のためのもの）を提供することである。

この発明のこれら及び他の目的並びに特徴は、下記の説明により明らかとなるであろう。

発明の要約

本発明は、合成スponジとして働く組成物並びに水性又は塩溶液を吸収する方法を叙述する。この発明は、更に、ゲル中に粒子を捕捉する方法を叙述する。このゲル様組成物は、保護バリアーとして及び捕捉した粒子又は

医薬等の分子を長期にわたって放出する持続的放出ヒビクルとして用い得る。

要するに、水和した場合に、合成スponジとして作用する組成物を開発した。高分子量の、多くのアニオン末端に枝分かれした複合炭水化物と架橋剤とを、実質的に、無水条件下でブレンドするが、好みしくは、実質的に疎水性領域を有するカルボン酸を伴うのが良い。実質的に疎水性の領域を伴う好みしいカルボン酸は、ラウリン酸、バルミチン酸、オレイン酸、ステアリン酸、安息香酸、又はそれらの混合物からなる群から選ばれる脂肪酸である。実質的に疎水性の領域は、実質的に炭化水素の鎖又は環状構造を意味し且つ暗示する。好みしい枝分かれした複合炭水化物はカルボキシメチルセルロース及びその化学的アナログを含む。セルロース、キサンタンガム、カラヤガム又はアルギン酸等の線状の複合炭水化物も又含み得る。

一度この成分をよくブレンド（例えば、粉粹）すれば、その混合物の成分は、水和溶液の存在下において、実質的に、同時に、水和し且つ架橋し得る。任意の成分をブレミックスし、又は互いにしみ込まずことが出来る。更に、他の反応物質を、イソプロポキシドを用いて又は他の類似の反応を用いて、この複合体と又は線状炭水化物と誘導体を形成させることが出来る。この脂肪酸の幾つか又はすべては、“機能的脂肪酸”又は長鎖カルボン酸で置き換えることが出来る。この文中で用いる場

合、"機能的脂肪酸"という用語は、末端カルボン酸を意味し、実質的に脂肪族の部分を含み、そして、食物連鎖の分解産物又は前駆物質以外の生物学的機能を定める。機能的脂肪酸は、ウンデシレン酸、アラキドン酸、プロスタグランジン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、並びに、それらの誘導体、化学アナログ及び前駆体等の酸を含む。

言及したように、この発明の組成物は、架橋剤を必須成分として含む。好ましい架橋剤は、多価金属の金属有機化合物である。キトサン、ポリカップ (Poly-Cup)、キメン (chymene) 等の有機架橋剤、及びジェファミン (Jaffamine) は用い得るが、金属有機複合体より有効ではない。オキシテトラサイクリンは、非常に有効な架橋剤であるが、その生物学的活性の故に適用が限られている。カルシウム等の二価の分子は、ある環境では用い得るが、アルミニウム又はクロム等の多価金属（原子番号3以上）が好ましい。多くの適用において、ヒドロキシ-酢酸アルミニウム、ホウ酸-安定化ジヒドロキシ-酢酸アルミニウム及び/又は硫酸/クエン酸アルミニウムの形態のアルミニウムが満足すべきものであり得る。優れた性能を与える殆どの好ましい架橋剤は、ヒドロキシ-アルミニウム/疎水性カルボキシレート形態（ヒドロキシ-安息香酸アルミニウム等）のアルミニウム金属有機複合体である。この試薬は、単一分子において、疎水性カルボン酸として及び架橋剤としての両方の働きをし

得る。ラウリン酸、ステアリン酸、オレイン酸又は安息香酸等の他の疎水性カルボン酸も又、金属有機複合体において用い得る。

この発明は、更に、この発明の生物分解可能な合成スponジ組成物を用いて、水性又は塩溶液を吸収する方法を敍述する。この合成スponジ組成物を、実質的に、水和していない形態で与え、例えば、成分を互いにブレンドすることにより、所望の寸法の粒子を得、次いで、溶液をこの合成スponジ組成物に接触させることにより吸収させる。この合成スponジは、水和して溶液を吸収し、実質的に、同時に、その溶液と結合するゲルへと架構する。

同じ基礎物質を粒子をゲル内に閉じ込めるために用い得る。合成スponジ組成物を、実質的に、水和していない形態で与え、ゲル内に捕捉されるべき粒子を含む溶液をこの組成物と混合する。ゲルが、架橋、液体の吸収及び粒子をゲル内に捕捉することにより、形成される。この方法で捕捉され得る粒子は、巨大分子又はヘモグロビン等の蛋白質、細菌、又は赤血球等の細胞を含む。

実質的に、同じ捕捉手段を、持続的放出ビヒクルを造るために用い得る。例えば、オキシテトラサイクリンで架橋されたゲルを、この医薬物質のための持続的放出ビヒクルとして用い得る。多くの正に帶電した医薬物質は、持続的放出のためにポリアニオン性ゲル中に保持され得る。異なる成分の比を変えること、及びゲルを作成す

特定の材料を選択することにより、ゲルの安定性、吸収性レベル及び固さを改変することが出来る。例えば、脂肪酸/炭水化物比を変えることは、吸収、及び、引き続くゲルからの液体の放出速度を劇的に変え得る。更に、他の物質（例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エーテル等の界面活性剤又はシリカ又は粘土等のスペーサー）のゲルへの添加は、ゲルの特性を変え得る。この特性の変化を、詳細な説明及び実施例において一層明確に説明する。

発明の詳細な説明

ここで述べる水和したゲルは、（好ましくは疎水性炭水化物を伴う）ポリアニオン性炭水化物の架橋剤により、同時の水和と架橋により形成する。（架橋したカルボキシメチルセルロース、ゼラチン及びアルギニート等の共有結合的に架橋した分子がそうであるように）必然的に分離した粒子を形成するポリアクリレート超吸収材と対照的に、本発明の材料は、水和する前は、非架橋形態で存在する。水和により、この材料は、広がった、水と結合した、生物分解可能な炭水化物ポリマーのネットワークを形成し、好ましくは、更に、分解可能なアニオン性脂質の広がった多層シートと架橋する。巨視的には、このゲルは、安定であり、水和により幾つかの方向に数センチメートル拡大し得る。これらのゲルは又、棒状、円盤状及び平板状等の様々な幾何学的形状をとり得

る。ゲルの密度及び吸収する液体の量は、最初の組成物を加減することにより変えることが出来る。更に、部分的に水和したゲルは、後で、更に液体を吸収することにより、更に水和し得る。

本発明の組成物の液体吸収能力は、更に、活性な酸（例えば、脂質）の活性な炭水化物に対する比に依存する。低い脂質/炭水化物比（重量比）（例えば、0.1-0.2）においては、高い液体吸収が見られた。事実、下記の実施例に見られるように、0.15N塩溶液の吸収は、ポリアクリレート超吸収材のそれよりもかなり大きい。脂肪酸の炭水化物に対する比がずっと大きい場合（例えば、約1）、ゲルはそれ程多く液体を吸収せず、容易に液体を放し、より良い送達システムとして作用する。

機能的脂肪酸は、脂肪酸の幾つか又はすべてを置き換えるために用い得る。これらの機能的脂肪酸の使用の主要な利点は、ゲルが分解したとき、機能的脂肪酸が放出されることである。これは、他の型のカプセル化又は捕捉システムにおいて可能なよりも、送達すべき物質のずっと高い濃度を有し得る一つの型の送達システムとして作用する。事実、脂肪酸のある割合は、任意のカルボキシル末端を有する分子により置き換わり得る。

枝分かれした複合炭水化物は、この発明の実施に必要であるが、これらの枝分かれした炭水化物部分の幾つかは、セルロース等の線状炭水化物により置き換わり得

特表平4-504969(5)

る。これらの細状炭水化物の添加は、他の成分と相乗的に作用して、このシステムの吸収能力を改良するようである。効果的に見える他の細状炭水化物は、アルギン酸、キサンタンガム及びカラヤガム等の末端グルコロン酸(glucoronic acid)を有する炭水化物を含む。架橋していない可溶性カルボン酸は、機能するようには見えない。

下記の実施例は、本発明の手順と方法をより明確に説明する。

実施例1

この実施例は、低い脂質/炭水化物比の本発明の組成物の、ポリアクリレート超吸収材用に設定された圧力条件下での、塩溶液の液体吸収を示す。約0.05g(0.2ミリモル)のパルミチン酸を0.5gのカルボキシメチセルロース及び0.02g(0.14ミリモル)のホウ酸安定化ジヒドロキシ酢酸アルミニウム及び1.5gのセルロース繊維とブレンドした。ブレンドは、室温で、材料を、それらが一様にブレンドされるまで一緒に混合することにより行なった。次に、これらの材料を粉碎して500ミクロンの粒子にした。

並行して行なった実験において、高い脂質/炭水化物比の材料を作り、同様の条件下で試験した。この高い比の材料は、1gのパルミチン酸を1gのカルボキシメチセルロース及び0.04gのホウ酸安定化ジヒドロキ

シ酢酸アルミニウム複合体とブレンドすることにより作る。試料の少量(約0.1g)を0.5gのセルロース繊維とブレンドした。

2つの試料を、ポリアクリレート超吸収材を試験したとの同様の手順で試験した。その試験手順では、材料を、毛管作用により0.15MNaClで(0.22lbs./in²)の適用量、60分、室温の条件下で)水和した。液体吸収量を、次いで、重力測定により測定した。すべての実施例の表に示されているデータは、合成スポンジに吸収された液体の量を示しているが、それは、別に測定したセルロース単独による液体吸収量に補正することにより決定した。

表1

基	液体吸収 (ml/g)
低 脂質/炭水化物	37.3
高 脂質/炭水化物	21.1
超吸収材	30.4

表1は、低い脂質/炭水化物比での液体吸収(液体のml/吸収材のg)が、超吸収材よりも高く、他方、高い脂質/炭水化物比の材料によっては、もっと少ない(しかし、やはり、有意の)量しか吸収されないことを示している。このことは、同じ材料を厳密に用いることで、單に比を変えるだけで、ゲルにより吸収される液体の量を

制御することを可能にするということを示す。

実施例2

この実施例においては、この発明のゲルとポリアクリレート超吸収材との2つのゲルの液体保持を測定するために、別の試験を行なった。第一のゲル(低い脂質/炭水化物比のゲル)を、0.05gのパルミチン酸を0.5gのカルボキシメチセルロース及び0.02gのホウ酸安定化ジヒドロキシ酢酸アルミニウム複合体とブレンドすることにより作った。次に、約0.3gのこの混合物を1.5gのセルロース繊維とブレンドした。

この発明の第二のゲルを、1.0gのパルミチン酸を1.0gのカルボキシメチセルロース及び0.04gのホウ酸安定化ジヒドロキシ酢酸アルミニウム複合体とブレンドすることにより作った。更に、0.3gのこの混合物を0.5gのセルロース繊維とブレンドした。

この発明の組成物及び超吸収材の2つの組成物のそれぞれの試料(各0.3g)をティーバッグに入れ、0.15N塩溶液中に、室温で、30分間浸けた。塩溶液から取り出した後、そのティーバッグを300×gで30分間遠心分離して、その材料中に保持された塩溶液の量を重力測定により測定した。又、過剰セルロースに対する補正を行なった。表2は、この試験の結果を示している。

表2

基	液体保持 (ml/g)
低 脂質/炭水化物	43.0
高 脂質/炭水化物	21.1
超吸収材	36.5

明らかのように、低い脂質/炭水化物比の材料は、超吸収材より大きい液体保持を有したが、他方、高い脂質/炭水化物比の材料は、低い保持を有した。

実施例3

この一連の実験において、この発明のゲルによる、粒子物質の保持を試験した。各実験において、1.0gのパルミチン酸を、1.0gのカルボキシメチセルロース及び0.04gのホウ酸安定化ジヒドロキシ酢酸アルミニウム複合体とブレンドして、高い比のゲルを作った。約0.5gのその混合物を25mlの試験用懸濁液で水和した。第一の試験においては、水和材料は、0.15N塩溶液中のヒト赤血球の懸濁液であった。30分以内に、ゲル化が起きた。2時間後に、生じたゲルを、5倍容の0.15N塩溶液中に溶かした20%デキストラン(重量分子量140,000)で、遠心分離により、洗った。試料を有する各洗浄物を、ベックマン遠心分離機中で、3,000rpmで、30分間遠心分離した。赤血球を含むゲルは吸着して、遠心用チューブ

特表平4-504969(6)

の上半分に浮かび、他方、実質的に、赤血球の放出はなかった。もし細胞が自由であったならば、それらは、遠心チューブの底にペレット化する。これは、この発明のゲルによる、粒子状物質（特に、赤血球）の保持を示す。この細胞の99%以上が、分光測光的測定により、ゲル内に保持された。これは、用いた混合物の2.5-1.2.5倍の赤血球懸濁液について正しかった。ヘパリン処理した全血液を用いた類似の実験において、ゲルは、類似の保持特性を有し、その重量の20倍を吸収することが出来た。

類似の実験を、赤血球懸濁液を正常塩溶液中のヒトヘモグロビン溶液に置き換えて行なった。ゲル化は、ヘモグロビン溶液の完全な取り込みへと導く。2日間置いた後、ゲルを、ベックマン遠心分離機中で、デキストラン勾配中で、3,000 rpmで、30分間遠心することにより、5回洗った。痕跡量のヘモグロビンがデキストランパリヤー中に放出されただけであり、他方、実質的に、残りのすべてのヘモグロビンはゲル中に保持された。分光測光的測定によると、ヘモグロビンの約88%が保持された。

更なる実験を、同じ手順を用いて行なったが、赤血球懸濁液は、少ラメラ(paucilamellar)脂質小胞で置き換えた。その小胞は、米国特許出願第157,571号に記載された材料及び手順を用いることにより作り、約0.5μの平均直径を有した。これらの小胞は、脂溶性

の赤色染料“オイルレッドO”をマーカーとして取り込んだ油に基づく中心を有した。この小胞の存在下でのゲル化は、この小胞の完全な取り込みへと導く。2日に渡って、このゲルの5回の遠心洗浄は、小胞の断片化又は分解を伴わないので小胞に含まれる染料の徐々の放出を示した。これは、この型のゲルが持続的放出ビヒクルとして用い得ること、又はそれが大きい粒子に対する保護パリヤーとして作用し得ることを示す。他の少ラメラ脂質小胞も又閉じ込められた。

実施例4

この実施例では、実施例3で用いたのと同じ高い脂質/炭水化物比のゲルを使って、等温変化の効果及び小粒子の透過性を示した。このゲルを上記のようにして製造し、2.5m1の普通の水で水和した。次に、このゲルを幾らか変えた0.5m1の1Mショ糖に、交互に、漬け、次いで、水に漬けた。

高強培地から低強培地へのシフト及び逆行は、培地の変化の時点で、ゲル体積の一時的変化のみを引き起こしたが、これは、このゲルのショ糖に対する自由な透過性を示す。それ故、このゲルは又、ショ糖とほぼ同じ寸法の分子（多くの医薬物質を含む）にも透過性であることが予想される。従って、このゲルは、医薬物質をゲルを通してそれが必要な場所へと通過させるが、細菌細胞等の巨大粒子型物質に対する保護を可能にする傷バンドヒ

して使用可能である。対照的に、ゲルを高分子デキストラン（重量分子量140,000）の20%溶液に露呈すると、可逆的収縮を引き起すが、これは、これらの分子が、ゲルを透過せずに、ゲルからの浸透性の水の損失を引き起すことを示唆する。

実施例5

この実施例では、機能的脂肪酸（ウンデシレン酸）を、この発明のゲルの形成において、標準脂肪酸の代わりに使用する。この機能的脂肪酸は強力な殺カビ剤である。

このゲルを作るために、1.0gのウンデシレン酸を1.0gのカルボキシメチセルロース及び0.036gのホウ酸安定化酢酸アルミニウム複合体と一緒にプレンドした。その試料を、2.5m1の水を0.5gのその混合物と混合することにより水和した。水和は30分以内に達成され、軟ゲルが形成された。このゲルは、長期にわたり、ウンデシレン酸をゆっくりと放出する。もっと固いゲルは、機能的脂肪酸とバルミチン酸又はステアリン酸とのプレンドを用いることにより形成し得る。

軟ゲルは、僅かに潤っており、容易に広がり、そして、皮膚にくっつく。この故に、ウンデシレン酸ゲルのバンド又は傷カバーは、皮膚に適用することが出来たが、それは、殺カビ剤としての利点並びに粒子状細菌及び感染に対する保護を提供する。

実施例6

この実施例では、架橋剤として有用な2つの異なる金属有機複合体をこの発明の範囲内において作った。第一の、バルミチン酸に基づくアルミニウム金属有機複合体(PX-L)を、5m1のエタノール中の0.64gのバルミチン酸(0.25ミリモル)を5m1の水中の1.4g(10ミリモル)のホウ酸で安定化した酢酸アルミニウムと混合することにより作った。乳白光を出す溶液を生じた。この乳白光を出す懸濁液をカルボキシメチセルロース(CMC)と、セルロース繊維を伴って又は伴わないで、混合してCMCにしみ込んだ架橋剤を提供することが出来る。この同じ手順を、等モル量のラウリン酸又はステアリン酸に用いて類似の複合体を形成することが出来る。

安息香酸に基づくアルミニウム金属有機複合体(BX-L)を形成するために、更に希釈した溶液を用いる。具体的には、0.61gの安息香酸(0.50ミリモル)を7.5m1のエタノールに溶かした。この安息香酸溶液を、7.5m1の水中の1.4g(10ミリモル)のホウ酸で安定化した酢酸アルミニウムと混合した。又、乳白光を出す懸濁液を生じた。この架橋剤を又、CMC又はセルロース繊維にしみ込ませ又はそれらとの誘導体を形成することも出来る。

実施例7

特表平4-504969(7)

(ポリアクリル酸超吸収材)を対照として用いて行なった。セルロースを伴うすべての値は、この実施例及び下記の実施例において、非セルロース活性に補正した。

表3

組成物	吸収 (ml/g)
CMC/アルギン酸 / 安息香酸 X - 架橋	1.62 ± 1.0
+ セルロース	2.01 ± 4
ポリアクリル酸超吸収材	6.0 ± 1
+ セルロース	7.0 ± 1

表3の結果から分かるように、この発明の組成物は、セルロースを伴っても伴わなくても、0.15N塩溶液の保持に因して、ポリアクリル酸超吸収材よりも明らかに優れている。

安息香酸に基づく架橋剤(BX-L)の代わりにパルミチン酸に基づく架橋剤(PX-L)を有するこの発明の組成物を用いて、同定実験を行なった。表4は、この実験の結果を、超吸収材での結果と再び比較して示している。

表4

組成物	吸収 (ml/g)
CMC/アルギン酸 / パルミチン酸 X - 架橋	2.07 ± 1
+ セルロース	2.05 ± 1
ポリアクリル酸超吸収材	6.0 ± 1
+ セルロース	7.0 ± 1

実施例8

この実施例において、実施例6の安息香酸に基づく架橋剤(BX-L)を用いで作ったこの発明の組成物による全血液の20%溶液の吸収を試験した。この組成物を、0.2gのカルボキシメチルセルロース、0.04gのパルミチン酸、50mlの20%全血液、0.15N塩溶液及び1mlの架橋剤を混合することにより作った。又、この材料を0.6gのセルロースを伴って又は伴わないで試験した。水和の後、まだ液体の混合物を2つの2.5ml部分に分け、それらを50mlの遠心用チューブに移し、そして、ゲル化を、300×g(平均4800lbers./in²)で30分間の遠心分離中に行なわせた。遠心分離の最後に、如何なる自由な液体をも、150μの細孔寸法のナイロンメッシュを通しての通過により採集した。表5は、この試験の結果を示す。セルロースを伴わない値は、35mlの全血液の吸収に等しく、他方、セルロースを加えた値は、もっと高い。

表5

組成物	吸収 (ml/g)
CMC/アルギン酸 / 安息香酸 X - 架橋	1.75 ± 1
+ セルロース	2.23 ± 1

実施例9

この実施例においては、ウンデシレン酸を、実施例6

の安息香酸に基づくアルミニウム金属有機複合体を含むゲルに取り込む。約0.5mlの架橋複合体を0.5mlのカルボキシメチル及び0.5gのウンデシレン酸と組み合わせた。この材料を70mlの脱イオン水で水和した。高度に粘着性であるが、可動性でないゲルが30分以内に形成された。3時間より長い間、水の放出及び遊離のウンデシレン酸の分離はなかった。

同様のアプローチを用いて、プロスタグラジン、ブロスタサイクリン、トロンボキサン等の様々なカルボキシル末端機能性分子及びアラキドン酸等のそれらの先駆物質を取り込むことが出来た。更に、オキシテトラサイクリン等のある種の抗生物質を、これらの架橋剤の幾つか又はすべての代わりに用い得る。

脂肪酸を部分的に置換するのに用い得る他の物質は、カルボン酸、カルボン酸ペプチド、非イオン性界面活性剤及び、コレステロール又はヒドロコーテゾン等のステロイドを含む。適当な酸性成分の選択によりゲル特性を改変し得る。ステロイドは、この系内に、ゲルを乱すことなく、脂肪酸の少なくとも10%まで存在し得る。それ故、これらのゲルは、ステロイド等の様々な分子のための送達システムとして用い得る。

更に、前に示したように、脂質小胞は、粒子状物質として、このゲル中に取り込まれ得る。これらの脂質小胞は、脂質小胞に依らなければゲル中に通ぶことの出来ない様々な物質を通ぶためにデザインすることも出来るの

特表平4-504969 (8)

で、分散した小胞を含むゲルから作った傷用の布切れ又はその他のカバーは、選択した部位へ時間をかけて放出される基礎へ薬剤を適用するために用いることが出来た。

当業者は、この典型的な手順及び材料の他の変形を定めることが出来るであろう。そのような他の変形は、下記の諸要求項の範囲内にある。

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		International Application No. PCT/US90/01275	
According to International Patent Classification (IPC) or in both National Classification and International Classification			
D11. CL. 6161/13/15 B01D 10/00 B01J 3/00 B01J 20/24 C 09K 3/00		D11. CL. 6161/13/15 B01D 10/00 B01J 3/00 B01J 20/24 C 09K 3/00	
U.S. CL. 134/40,41,42 210/660,767 252/194,315.3 502/404 604/368		U.S. CL. 134/40,41,42 210/660,767 252/194,315.3 502/404 604/368	
II. FIELDS SEARCHED		Minimum Documentation Searched	
Classification Search		Classification Elements	
U.S.		134/40,41,42 210/660,767 252/194,315.3 502/404 604/368	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Cited by	Category	Character of Document, i.e., with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to Class No.
X	US, A, 4,786,415 (SHIBATA ET AL)	22 November 1988 see abstract, col. 2, lines 9-23, Synthesis Examples 9 and 11	1-3B,14,16-1 22,24-28,30- 32
A	US, A, 3,969,280 (SYKES ET AL)	13 July 1976 see abstract, col.1, lines 49-64, col.2, lines 13-16, the examples.	1-32
A	US, A, 4,090,013 (GANSLAW ET AL)	16 May 1978, see abstract, col. 4, lines 3-10 & 40-49, the examples	1-32
A	US, A, 4,160,063 (ITIRIS)	03 July 1979, see abstract, col. 2, lines 23-34, col. 3, lines 17- 27,	1-32
A	US, A, 4,454,055 (RICHMAN ET AL)	12 June 1984 see abstract, col. 2, lines 33-49, col. 2, line 59 to col.3, line 2, col. 5, lines 12-38 and the examples.	1-32
A	US, A, 4,486,335 (MAJDWICZ)	04 December 1984, see abstract, col.1, lines 67 to col. 2, line 10.	1-32
A	US, A, 4,548,847 (ABERSON ET AL)	22 October 1985,	1-32
IV. CERTIFICATION			
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Making of this International Search Report	
13 April 1990		20 JULY 1990	
International Searching Authority			
XIAO JUN			
Patrick P. Garvin			

INVESTIGATIONAL APPLICATION NO. PCT/US90/01275		
IN DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category	Copy or Description, with index page, other information, of the relevant passage	Reference to Copy No.
A,P	US, A, 4,826,880 (LESNIAK ET AL.) 02 May 1989, See col. 3, lines 19-59.	1-32

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE RECORD SHEET		
International Application No. PCT/US90/UL2/3		
A A.P A	see abstract, col. 1, lines 5-8, col. 2, lines 11-28 US, A, 4,610,678 (MITSUBISHI ET AL) 09 September 1986, see col. 4, lines 52-52 and the examples.	1-32
	US, A, 4,812,486 (HOSOKAWA ET AL.) 14 March 1989, See abstract, col. 2, lines 16-26 & 34-53 col. 3, lines 12-21.	1-32
	CA 1,152,456 (WINDUST) 23 August 1983, see pg. 1, lines 1-8, pg. 3, lines 6-8, pg. 4, lines 7-11, pg. 6 lines 9-11 and the examples	1-32
<input checked="" type="checkbox"/> OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE		
The International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (as for the following reasons):		
<input checked="" type="checkbox"/> Claim numbers _____ because they relate to subject matter not required to be examined by this Authority, namely:		
<input checked="" type="checkbox"/> Claim numbers _____, because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements as such or so far that no meaningful international search can be carried out, specifically:		
<input checked="" type="checkbox"/> Other numbers _____, because they are dependent claims not derived in accordance with the second and third requirements of PCT Rule 4.4(d).		
<input checked="" type="checkbox"/> OBSERVATION WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING		
The International Searching Authority found multiple invasions in the international application as follows: (see attached sheet)		
<input checked="" type="checkbox"/> All required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable elements of the international application.		
<input checked="" type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those subset of the international application for which fees have been paid, specifically claims:		
<input checked="" type="checkbox"/> The required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims it is granted by claim numbers:		
<input checked="" type="checkbox"/> All searchable claims could be examined without effort justified on a cost/benefit basis, the International Searching Authority does not charge payment of any additional fees.		
<input checked="" type="checkbox"/> The essential numbers have been examined by applicant's agent.		
<input checked="" type="checkbox"/> No additional examination of additional search fees.		

PCT/US90/01275

- I. Claims 1-13, drawn to a composition of matter.
- II. Claims 14-21, drawn to a method for absorbing an aqueous or saline solution
- III. Claims 22-32, drawn to a method for removing particles from a solution

Lack of unity of invention exists since the composition of matter has separate multiple uses which are also claimed.

Amendment to JP 4-504969

平成 6.2.18 発行

手続補正書

平成5年6月29日

特許庁長官 麻生 渡殿

特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正の掲載

平成 2年特許願第505069号(特表平 4-504969号、平成 4年 9月 3日発行公表特許公報)については特許法第17条第1項又は第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。

Int.Cl. ⁶	識別 記号	庁内整理番号
A61L 15/60		
C08L 1/26	LAJ	7415-4J
	LAS	7415-4J
5/08	LAX	7415-4J
		A-7603-4C A61F 13/18 -307

事件の表示 平成2年特許願第505069号

発明の名称 生物分解可能な超吸収性スポンジ

補正をする者

事件との関係 特許出願人
名 称 マイクロ ベシキュラ システムズ,
インコーポレイテッド

代理 人

〒103
住 所 東京都中央区日本橋3丁目13番11号
油脂工業会館3階(電話 3273-6436番)
氏 名 (6781) 井理士 倉 内 基 弘
同 住 所 同 上
氏 名 (8577) 井理士 風 間 弘 志

補正により増加する請求項の数 2

補正の対象
請求の範囲

補正の内容 別紙の通り

方 式
審査

請求の範囲

1. 水和させた場合に合成スポンジとして作用する組成物であって、下記の非水和混合物を含み:
実質的に疎水性領域を伴うカルボン酸、及び枝分かれした複合炭水化物; 及び
分離した架橋剤。
それにより、前記の組成物が、水和溶液の存在下で、同時に、水和し且つ架橋し得る、組成物。
2. 前記のカルボン酸が脂肪酸を含む、請求項1に記載の組成物。
3. 前記の脂肪酸を、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、及びそれらの混合物からなる群から選ぶ、請求項2に記載の組成物。
4. 前記のカルボン酸が機能性脂肪酸を含む、請求項1に記載の組成物。
5. 前記の機能性脂肪酸を、アラキドン酸、プロスタグランジン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、並びに、それらの活性化学アナログから

なる群から選ぶ、請求項4に記載の組成物。

6. 前記の枝分かれした複合炭水化物を、カルボキシメチルセルロース、キトサン、並びに、それらの活性化学アナログからなる群から選ぶ、請求項1に記載の組成物。
7. 線状炭水化物を、更に、含む、請求項1に記載の組成物。
8. 前記の架橋剤が、多価金属イオンを含む金属有機架橋剤である、請求項1に記載の組成物。
9. 前記の多価金属イオンを、アルミニウムイオン、クロムイオン、及びその他の原子価が2より大きい金属イオンからなる群から選ぶ、請求項1に記載の組成物。
10. 前記の金属有機架橋剤が前記の架橋剤としても作用する、請求項8に記載の組成物。
11. 前記の架橋剤が少なくとも3の有効な原子価を持つ金属を含む有機架橋剤である、請求項1に記載の組成物。
12. 前記の脂肪酸を、ラウリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、及びステアリン酸からなる群か

平成 6.2.18 発行

ことを含む方法。

14. 前記のカルボン酸が脂肪酸を含む、請求項
13に記載の組成物。

15. 前記の脂肪酸を、ラウリン酸、パルミチン
酸、及びステアリン酸、並びに、それらの混合物
からなる群から選ぶ、請求項14に記載の組成物。

16. 前記の枝分かれした複合炭水化物を、カル
ボキシメチルセルロース、キトサン、並びに、そ
れらの誘導体及び化学アナログからなる群から選
ぶ、請求項13に記載の組成物。

17. 前記の組成物が、更に、線状炭水化物を含
む、請求項13に記載の組成物。

18. 前記の架橋剤を、アルミニウムイオン、ク
ロムイオン、及びその他の原子価が少なくとも3
である金属イオンを含む金属有機複合体からなる
群から選ぶ、請求項13に記載の組成物。

19. 前記のカルボン酸及び前記の架橋剤が同じ
分子を含む、請求項13に記載の組成物。

20. 粒子をゲル内に捕捉する方法であって、下

ら選び、前記の枝分かれした複合炭水化物を、
カルボキシメチルセルロース、キトサン、及びそ
れらの混合物からなる群から選び、前記の架橋剤
を、酢酸アルミニウム、ホウ酸アルミニウム、安
息香酸に基づくアルミニウム金属有機複合体、
パルミチン酸に基づくアルミニウム金属有機複合
体、及びそれらの混合物からなる群から選ぶ、請
求項2に記載の組成物。

13. 生物分解可能な合成スponジを用いる水性
又は塩溶液を吸収する方法であって、下記のステ
ップ：

前記の合成スponジ組成物を、実質的に、無水
形態で与え、前記の合成スponジ組成物は、実質
的に、疎水性領域を有するカルボン酸、分離した
架橋剤及び枝分かれした複合炭水化物を含み；

前記の溶液を接触させて前記の合成スponジ組
成物に吸収させ；

それにより、前記の合成スponジ組成物が水和
して前記の溶液を吸収し且つ、実質的に、同時に
ゲルへと架構する

記のステップ：

合成スponジ組成物を実質的に無水形態で与
え、前記の合成スponジ組成物は実質的に疎水性
領域を有するカルボン酸及び枝分かれした複合炭
水化物を含み；

前記の粒子を含む溶液と接触させて前記の合成
スponジ組成物で捕捉し；

それにより、前記のゲルを、前記の合成スpon
ジ組成物の水和及び架橋の組み合わせにより形成
し、それにより、粒子を捕捉する
ことを含む方法。

21. 前記の組成物が、更に、分離した架橋剤を
含む、請求項20に記載の方法。

22. 前記のカルボン酸が脂肪酸を含む、請求項
20に記載の方法。

23. 前記の捕捉すべき粒子を、細胞、細菌、及
び巨大分子からなる群から選ぶ、請求項20に記
載の方法。

24. 前記の脂肪酸を、ラウリン酸、パルミチン
酸、及びステアリン酸、並びに、それらの混合物

からなる群から選ぶ、請求項22に記載の方法。

25. 前記の枝分かれした複合炭水化物を、カル
ボキシメチルセルロース、キトサン、並びに、そ
れらの誘導体及び化学アナログからなる群から選
ぶ、請求項20に記載の方法。

26. 前記の組成物が、更に、線状炭水化物であ
る、請求項20に記載の方法。

27. 前記の架橋剤を、アルミニウムイオン、ク
ロムイオン、及びその他の原子価が少なくとも3
である金属イオンを含む金属有機複合体からなる
群から選ぶ、請求項21に記載の方法。

28. 前記の捕捉が前記の捕捉された粒子の通過
に対するバリヤーとして作用する、請求項20に記
載の方法。

29. 前記の捕捉された粒子が長期にわたって前
記のゲルから放出され、それにより、前記のゲル
が持続的放出ヒヒクルとして作用する、請求項
20に記載の方法。

30. 前記のカルボン酸及び前記の架橋剤が同じ
分子を含む、請求項21に記載の方法。

平成 6. 2.18 発行

3.1. 水和させた場合に合成スponジとして作用し且つ分解時にウンデシレン酸を放出する組成物であって、下記の非水和混合物を含み：

ウンデシレン酸；及び

カルボキシメチルセルロース；

それにより、前記の組成物が、水和溶液の存在下で、同時に、水和し且つ架橋し得る、組成物。

3.2. 前記のカルボン酸が安息香酸を含む、請求項1に記載の組成物。

3.3. 前記のカルボン酸が安息香酸を含む、請求項1.3に記載の組成物。

3.4. 前記のカルボン酸が安息香酸を含む、請求項2.0に記載の組成物。